

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para optar el título de Especialista en
Anatomía Patológica

Modalidad: Residencia Médico

TÍTULO:

**“EFECTIVIDAD DE LA TIROGLOBULINA EN LAVADO DE AGUJA DE
ASPIRACIÓN VERSUS CITOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE
NÓDULOS TIROIDEOS”**

AUTORA:

MC. ELVA DHENIS LUJÁN CASTILLO

ASESOR:

DR. VÍCTOR RAÚL REQUENA FUENTES

2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES

1. Título o nombre del proyecto:

Efectividad de la Tiroglobulina en lavado de aguja de aspiración versus citología en el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos.

2. Línea de investigación:

Cáncer tiroideo.

3. Escuela(s) Profesional(es) y Departamento Académico:

Hospital Belén de Trujillo – Servicio de patología.

4. Equipo Investigador:

2.1. Autor: Elva Dhenis Luján Castillo

2.2. Asesor: Víctor Raúl Requena Fuentes

5. Institución y/o Lugar donde se ejecute el Proyecto:

Departamento: La Libertad.

Provincia: Trujillo

Distrito: Trujillo

Sede: Hospital Belén de Trujillo.

6. Duración total del Proyecto:

01 año

6.1. Inicio : 01, enero 2019

6.2. Término : 31, diciembre 2019

II. PLAN DE INVESTIGACION

RESUMEN

Este estudio busca evaluar cuan efectiva es la Tiroglobulina en lavado de aguja de aspiración versus citología en el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos, para lo cual se incluirán a 143 pacientes con bocio, que acudan a consulta al Hospital Belén de Trujillo, 2019 y que se sometan a citología, además de biopsia, en donde se procederá a lavar la aguja utilizada con 1 mL de solución salina normal para la determinación de la Tiroglobulina. Los datos serán analizados en el programa SPSS versión 25, en donde se obtendrá la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la Tiroglobulina y citología para la detección de nódulo tiroideo maligno, además de la exactitud diagnóstica de cada uno mediante el área bajo la curva ROC.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El nódulo de tiroides, en países desarrollados, conforma el 5% de todas las visitas endocrinológicas y el 1% en malignidad cuando se habla de cáncer de tiroides malignas¹. La incidencia por 100000 habitantes va desde 0.8 a 5 en el sexo masculino y 1.9 a 19.4 en el sexo femenino. Se debe enfatizar en su diagnóstico, a pesar de una incidencia global baja, por la presencia del “carcinoma tiroideo oculto”. Considerando que del 3% al 7% de la población universal posee un nodo tangible, y puede presentar un aumento superior al 70% si los pacientes son evaluados mediante ultrasonido². A nivel de Latinoamérica, estos datos no suelen variar, aunque la mayoría de trabajos relatan sobre cáncer de tiroides, México reporta una prevalencia de hasta el 10%, similar a Colombia y Ecuador

con un 7 y 9%, respectivamente ³. A nivel local no existen reportes claros, se estima una prevalencia del 15% en cuanto a frecuencia de nódulos tiroideo palpable, del cual el 1% corresponde a cáncer ⁴. El Hospital Belén de Trujillo, hospital de referencia, posee un aproximado de 102 casos por año representando el 5% de las consultas según la el área de estadística del año 2018.

A nivel mundial la prueba de oro es la histopatología, sin embargo la citología juega un rol de gran importancia en cuanto a detectar a tiempo el cáncer, aunque por su sensibilidad y valor predictivo positivo bajos es que en otros países como de Europa se emplean otras medidas diagnósticas de apoyo, como la medición de la Tiroglobulina, cuantificación de la hormona estimulante de tiroxina, gammagrafía e incluso la ecografía por si sola. En Latinoamérica, Chile y Colombia han aportado un gran avance al utilizar la gammagrafía como apoyo diagnóstico, en Perú también se utiliza sin embargo el costo es elevado. Es así que en México y Cuba, han puesto a prueba el método de lavar la aguja fina y medir la Tiroglobulina para descartar malignidad luego de la punción aspiración con aguja fina para citología ²⁻⁴.

Medir la Tiroglobulina obtenida después de lavar la aguja empleada para obtener material citológico. Esta nueva práctica se está empleando como marcador tumoral en el seguimiento de pacientes tiroidectomizados por cáncer de tiroides y en adenopatías metastásicas. Recientemente se ha probado su utilidad en nódulos tiroideos, siendo estos trabajos muy pocos y heterogéneos, debido a esto es necesario continuar las investigaciones empleando este método, a fin de

poder discriminar lo antes posible una patología maligna y poder brindar un tratamiento precoz.

PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad de la Tiroglobulina del lavado de aguja de aspiración versus citología en el diagnóstico de nódulos tiroideos?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Kim D, et al (2012, Japón), evaluaron este método para diagnosticar metástasis en la región cervical del carcinoma papilar tiroideo, tomando una concentración obtenida por Tiroglobulina de lavado de aguja fina de aspiración (Tg-AFA) por encima de 0,2 ng/ml como positivo. La sensibilidad y especificidad de Tg-AFA en pacientes tiroidectomizados fue 80 y 100 % respectivamente, en cuanto al diagnóstico de nódulos tiroideos. El diagnóstico de Tg-AFA demostró ser más específico independientemente de la presencia o no de tiroides (90,9% en no tiroidectomizados y 100% en tiroidectomizados), sin embargo su rendimiento diagnóstico comparado con la citología por PAAF, solo fue superior en pacientes con tiroides (93% vs 79.5%), concluyendo que Tg-AFA es un método útil y simple para realizar diagnóstico de neoplasias cervicales metastásicas de cáncer de tiroides, con mejores resultados cuando la tiroides aún no han sido extirpada.⁵

Moon J, et al (2013, Corea del Sur), con el objetivo de validar un valor de punto de corte de Tiroglobulina usado cuando se lava la aguja de aspiración fina (AFA) para diagnosticar nodos cervicales malignos, realizaron en pacientes con cáncer

tiroideo un estudio de cohorte retrospectivo, obteniendo que el valor de corte óptimo de la Tg-AFA que distinguía nódulos malignos de benignos, es de 1 ng/mL (Sensibilidad de 93,2% y especificidad del 95,9%) en todos los casos. La combinación de Tg-AFA con citología por punción-AFA fue más sensible (98,4%), comparado con solo citología PAAF o Tg-AFA. Concluyendo que el corte de 1,0 ng/ml de Tg-AFA es válido para diagnosticar metástasis nodulares de cáncer papilar de tiroides y sugiere un método con buen rendimiento para realizar el diagnóstico diferencial entre nódulos tiroideos y cervicales. ⁶

Grani G, et al (2014, Italia), con el objetivo de estimar la precisión diagnóstica de la Tiroglobulina medida al lavar la aguja después de la aspiración con aguja fina para identificar metástasis de ganglios linfáticos del cáncer de tiroides, para lo cual realizaron un estudio de revisión sistemática que incluyó a 24 estudios (con 2865 de casos de nódulos tiroides biopsiados), entre sus principales resultados muestran que al utilizar Tg-AFA con valor de 1ng/mL tiene una sensibilidad del 95%, especificidad del 94,5%, incluso si solo se tratan de pacientes post tiroidectomía (1007 ganglios linfáticos), la sensibilidad fue del 96,9% y especificidad del 94,1%. Concluyendo que la medición de la Tg en el lavado de AFA, tiene una alta precisión diagnóstica temprana de metástasis de nódulos de cáncer de tiroides. ⁷

En la publicación de Li Q (2013), estudiaron 35 casos diagnosticados citológicamente por PAAF y corroborados mediante histología, los cuales presentaron valores elevados de Tg-AFA, así mismo la media de la concentración de Tg-AFA en nódulos benignos media fue <0,2 ng/mL,

obteniendo este punto de corte una sensibilidad de 97% y una especificidad de 81%, concluyen además que la Tg-AFA demostró un fuerte valor predictivo negativo (93%-99%) y puede ser particularmente útil en casos difíciles.⁸

Marrero M, et al (2016, Cuba), con el objetivo de probar la utilidad de la medición de Tg-AFA para diagnosticar nódulos tiroideos, desarrollaron un estudio de tipo pruebas diagnósticas retrospectiva con corte transversal, en donde incluyeron a 40 personas diagnosticadas con nódulo tiroideo único, que acudieron por consulta y se les realizó biopsia de nódulo con el método de aspiración usando aguja fina, en este estudio encontraron que la Tg-AFA fue de 11.5 ng/mL en el grupo con diagnóstico de lesiones malignas y 360 ng/mL en los que presentaban lesión indolente, para lo cual se logró una especificidad de 37.0% y sensibilidad de 84.6% . Concluyendo que el cálculo de Tg-AFA puede ser una herramienta de gran apoyo al diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo.⁹

Konca D, et al (2016-Turquía), con el objetivo de determinar la precisión diagnóstica de diferentes valores de corte para Tg-AFA, para lo cual realizaron un estudio retrospectivo de cohorte que analizó a 103 pacientes con cáncer papilar de tiroides con ganglio cervical sospechoso que se sometieron a biopsia con AFA y se midió la Tg en el lavado de aguja fina. Entre sus resultados muestran que la sensibilidad de los valores de 1 y 10 ng/mL de Tg- fueron de 91.9 y 83.9%, respectivamente. Concluyendo que $Tg-AFA \geq 1$ ng/ml tiene un poder de diagnóstico superior, en personas diagnosticadas de carcinoma papilar de tiroides con sospecha de compromiso nodular cervical.¹⁰

3. JUSTIFICACION DEL PROYECTO:

La historia natural de un nódulo tiroideo es impredecible, por ello, la evaluación debe ser constante y con la mejor técnica existente. Solo un mínimo porcentaje corresponde a tumores malignos, los cuales representan un grave problema para la persona que lo padezca, incluso la evolución puede ser desfavorable si la detección no fue a tiempo ¹. Actualmente se emplea la técnica invasiva conocida como punción y aspiración utilizando aguja fina guiada por ecografía la cual tiene buenos resultados para diagnóstico de nódulos tiroideos, sin embargo, no reemplaza al estudio histológico de cáncer de tiroides, además de reportar tasas considerables de falsos positivos y negativos, por ello la búsqueda de nuevos métodos diagnóstico es un hecho que debe continuar ^{2, 3}. Dentro de esta búsqueda, lavar la aguja con la cual se realiza el PAAF representa una alternativa útil capaz de poder diferenciar, con altos índices de aciertos, la patología maligna de un nódulo tiroideo ⁴, en nuestro medio los trabajos que informan acerca de uso son muy escasos, por lo que la implementación de este método dentro de nuestro hospital innovaría en cuanto a la diferenciación de un nódulo tiroideo pudiendo incluso prevenir el cáncer de tiroides. Además, se debe acotar que el paciente será el mayor beneficiado pues la prueba no representa mayor invasión, por lo que cuidaría su integridad física y le permitirá obtener sus resultados en un tiempo menor.

OBJETIVOS:

4.1 General:

Evaluar la efectividad de la Tiroglobulina en lavado de aguja de aspiración versus citología en el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos.

4.2 Específicos:

- Determinar el valor diagnóstico de la Tiroglobulina en lavado de aguja de aspiración en el diagnóstico de nódulos tiroideos malignos.
- Determinar el valor diagnóstico de la citología en el diagnóstico de nódulos tiroideos malignos.
- Determinar el diagnóstico histopatológico benigno y maligno de nódulos tiroideos.

4. MARCO TEORICO:

Anatomía

La glándula tiroidea de función endocrina importante situada anterior a la tráquea. Se compone de 2 lóbulos en forma de ala y un istmo que los conecta, que normalmente no puede ser palpado en el examen físico. La tiroides utiliza yodo para secretar hormonas que controlan la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura corporal y el metabolismo del organismo ¹¹.

Epidemiología

En la población general es muy común encontrar nódulos de tiroides y una gran mayoría de ellos son benignos ¹². Estimando que entre el 3% y el 7% en todo el mundo tiene un nudo evidente, y la prevalencia puede aumentar a más del 70% si los pacientes son examinados por ultrasonido ^{13,14}. De todos ellos, aproximadamente el 5% son malignos, por lo tanto, son clínicamente importantes, y representan una necesidad diagnóstica precoz a fin de excluir cáncer de tiroides¹⁵.

El carcinoma tiroideo es 3 veces más frecuente en mujeres, el rango de edad de presentación es de 45 a 54 años, pero puede presentarse en cualquier etapa de la vida. Los síntomas aparte del nódulo tiroideo, incluyen una inflamación indolora en el cuello, dificultad para la deglución y para respirar, ronquera, entre otros. ¹¹

Diagnóstico

El estudio inicial para cualquier nódulo tiroideo recién descubierto debe incluir un nivel sérico de (TSH) ¹⁵, su medición es importante para distinguir entre nódulos funcionales y no funcionales. Los nódulos que no funcionen requerirán el uso de punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para la evaluación citológica.¹⁶

Junto con la hormona estimulante de la tiroides sérica, se debe realizar una ecografía cervical diagnóstica en todos los nódulos sospechosos para confirmar el nódulo y detectar cualquier característica sospechosa. Se sabe que hasta el 50% de personas con carcinoma tiroideo diferenciado tendrá afectación

ganglionar cervical ¹⁵. Por lo tanto, resulta imprescindible identificar posibles metástasis. En la actualidad, la ecografía es más útil para detectar linfadenopatía cervical, e incluso lo es para la detección de ganglios metastásicos ¹⁷, ninguno de los hallazgos sospechosos en la ecografía (forma redonda, cambios quísticos, focos hiperecoico o microcalcificaciones, vascularización caótica irregular y pérdida del hilio) es altamente específica o sensible para identificar malignidad.¹⁵ Además, esta prueba tiene una baja especificidad (37%) debido a que las adenopatías benignas son extremadamente frecuentes ^{18, 19}. El carcinoma de tiroides oculto adicionalmente, está bien descrito y se presenta como una masa aislada quística en la región lateral del cuello, en donde el ultrasonido de tiroides puede ser normal^{20, 21}

Citología:

Este método diagnóstico que consiste en punzar y luego aspirar usando ajuga fina con guía ecográfica mejora la especificidad, pero el 5-10% son no diagnósticos y 6-8% de tasa de resultados falsos negativos ²². Se prefiere que el PAAF sea guiado por ultrasonido (especialmente si los nódulos tienen componentes quísticos, posteriores o son difíciles de palpar). Así mismo, este método reduce la necesidad de repetir la biopsia en muestras inadecuadas ²³.

Biopsia:

Si los resultados son anormales, se recomienda la realización de biopsia, cuyos resultados se clasifican como no diagnósticos, malignos, sospechosos de malignidad (riesgo del 50 - 75%), indeterminados o sospechosos de neoplasia

(riesgo del 20 - 30%), lesión folicular indeterminada (riesgo del 5 - 10%) y benigno¹⁵. Aunque el nódulo tiroideo se diagnostica mediante la palpación simple, ecografía u otras pruebas de mayor precisión, sin embargo para conocer su naturaleza se procede a la histología a través de biopsia por PAAF y clasificarlos en sus 4 variantes. Representando del 70 a 80%, el carcinoma papilar²⁴, que es el tipo menos agresivo. En comparación con el tipo folicular que es menos frecuente (14%), pero es invasivo. El carcinoma medular ocupa el 3% de los cánceres de tiroides. Finalmente, el tipo anaplásico, que es aproximadamente el 2%, es la forma más peligrosa, porque tiene capacidad de metastatizar a ganglio circundantes y distantes²⁵. El cáncer de tiroides clínicamente, ha sido dividido en 2 categorías: Bien diferenciado (incluyendo cánceres papilares y foliculares), y poco diferenciados (medulares y anaplásicos)^{15, 25}.

Normalmente se requiere aspirar usando aguja fina para confirmar o excluir la metástasis debido a que el agrandamiento reactivo del ganglio linfático es común a nivel cervical. Sin embargo, los ganglios pequeños son técnicamente difíciles de aspirar, y las características citológicas de los nódulos agrandados son complejas de evaluar debido al infiltrado mixto constituido por linfocitos, granulocitos, células gigantes multinucleadas, una cantidad variable de necrosis y una celularidad epitelial deficiente. Esto genera una tasa de falsos negativos del 6-8% y un porcentaje de inadecuación baja (5-10%)²⁶.

Tiroglobulina

La Tiroglobulina (Tg) es una glicoproteína de 660.000 de peso molecular, producida exclusivamente por las células foliculares de la tiroides. Es secretada en el lumen folicular, donde sirve como el precursor de y depósito de almacenamiento para tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). T4 y T3 son liberados luego que la Tg pasa mediante endocitosis y proteólisis. Debido a que la Tg sólo es producida por las células foliculares, la medición de los niveles de Tg sérica en pacientes previamente operados de tiroides, permite detectar su persistencia, la recurrencia o metástasis de carcinoma de tiroides ¹⁵. Además, debido a la especificidad tiroidea de la Tg, su medición en muestras de biopsia en tejidos o aspiración de glándulas no tiroideas permite diagnosticar y localizar la enfermedad metastásica ²⁷.

Se ha reportado que las mediciones de Tg en el lavado de aguja fina (Tg-AFA) aumentan la sensibilidad del PAAF citológico en la identificación de metástasis tiroideas, particularmente en enfermedades linfoproliferativas cervicales muy pequeños. Pacini F, et al ²⁸, fueron los primeros en proponer este ensayo y se ha incluido en las recomendaciones de la Asociación Americana de la Tiroides, aunque limitadas para el seguimiento de pacientes con CDT ²⁹, debido a sus mejores resultados diagnósticos antes de la disección lateral del cuello en el CDT ³⁰.

Debido a que las metástasis quísticas comprenden un alto porcentaje de casos inadecuados de citología por PAAF, los cuales dan un resultado no diagnóstico y representan una mala interpretación como hallazgos benignos y

podría retrasar el diagnóstico correcto, la Tg-AFA en ganglios cervicales quísticos es una herramienta fácil de utilizar en la detección de cáncer tiroideo metastásico oculto ³¹.

Algunos autores, han trabajado para hallar los puntos de corte de Tg-AFA⁵⁻¹⁰, Bournaud ³² utilizó un punto de corte menor de la unidad (0,93 ng/mL), obteniendo buenos resultados (S: 94,2%; E: 97,8%) incluso en pacientes no tiroidectomizados, sin embargo, dado que se pueden observar resultados falsos negativos en carcinoma tiroideo mal diferenciado, esta debe ir asociada con citología por PAAF. Valores más altos han sido evaluados en el diagnóstico peri o preoperatorio de cáncer de tiroides, obteniendo alto valor predictivo negativo al ser combinados con ecografía sospechosa ^{33, 34}.

Una de las ventajas de la técnica Tg-AFA es la posibilidad de realizar mediciones de Tg sin un riguroso paso de aguja hacia el objetivo. Numerosos autores utilizaron la misma aguja y jeringa que usaron en el frotis citológico^{35,36}, aunque dos estudios informaron que recogieron una buena cantidad de material citológico, mediante una aspiración por experto ^{37, 38}, lo cual solo aumentó la cantidad de material disponible y no mostró un efecto significativo en los resultados.

Con respecto al lavado de la aguja, se han empleado varias soluciones (buffer-fosfato salino, solución salina y solución libre de Tg enviada con el kit de medición), siendo más práctico y ampliamente accesible es la solución salina

normal. Para validar su uso, Borel et al, llevó a cabo las mediciones de Tg en muestras que contienen Tg-libre y solución salina, concluyendo que el uso de solución salina normal no altera el valor de Tg ³⁹.

Sobre esta solución, se han utilizado varios volúmenes. Debe tenerse en cuenta que la FNA-Tg no es una medida de concentración, sino que refleja la dilución de la Tg dejada en la aguja en el volumen arbitrariamente seleccionado de fluido de lavado ^{40, 41}. La forma más correcta para expresar este concepto es el uso de una unidad de ng/mL, como se informa en el estudio Pacini, por lo que actualmente se usa 1 mL de solución para lavar la aguja ²⁸.

Por lo anteriormente visto, la medición de Tg-AFA tiene alta especificidad y sensibilidad en la detección de metástasis tiroideas, logrando un máximo rendimiento diagnóstico en pacientes sin tiroides. Su uso no debe sustituir a la citología tradicional debido a la posibilidad de resultados falsos positivos y falsos negativos, y al ser una técnica simple, podría ser utilizada rutinariamente en todo el mundo. Sin embargo, se requiere una mejor estandarización de los parámetros para seleccionar pacientes y niveles de corte, además es necesario investigar las diferentes medidas acorde al patrón de neoplasia tiroidea, de igual manera es importante continuar con el estudio en diferentes medios, y su aplicación en nódulos tiroideos y así poseer una herramienta diagnóstica adicional.

5. HIPÓTESIS:

La Tiroglobulina del lavado de aguja de aspiración tiene una mayor efectividad que la citología en el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos.

6. METODOLOGIA:

6.1 Población, muestra y muestreo:

Población

Pacientes con nódulo tiroideo que acudan a consulta al Hospital Belén de Trujillo, 2019

Criterios de inclusión:

- Paciente con hallazgo clínico de bocio único de grado 1 a 4, según escala OMS (15).
- Paciente con hallazgo ecográfico (bocio grado 0) de nódulo tiroideo único.
- Paciente que acepte participar del estudio y la realización de la toma de muestra patológica.

Criterios de exclusión:

- Paciente con bocio recurrente.
- Paciente con nódulo metastásico en zona cervical.
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente en región cervical o tiroides.
- Casos en los cuales el material de patología sea insuficiente.
- Paciente con ecografía que muestre bocio multinodular.
- Paciente con resultado Tg – AFA no específica.

Muestra y muestreo:

Para el cálculo de la muestra se empleó la fórmula de comparación de dos pruebas diagnósticas aplicadas al mismo sujeto (40).

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \Lambda + Z_{1-\beta} \sqrt{\Lambda^2 - \zeta^2 (3 + \Lambda)/4} \right]^2}{\pi_{Enfermedad} \Lambda \zeta^2}$$

Donde:

n Tamaño de la muestra

$Z_{1-\alpha/2}=1.96$ Valor normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta}=1.96$ Valor normal con 5% de error tipo II

$S_1=0.80$ Sensibilidad de la tiroglobulina⁵

$S_2=0.535$ Sensibilidad de la citología⁴¹

$\pi=9.343$ Positividad en diagnóstico histológico⁴¹

Reemplazando los valores, según la referencia, se tiene:

$\Lambda=0.479$

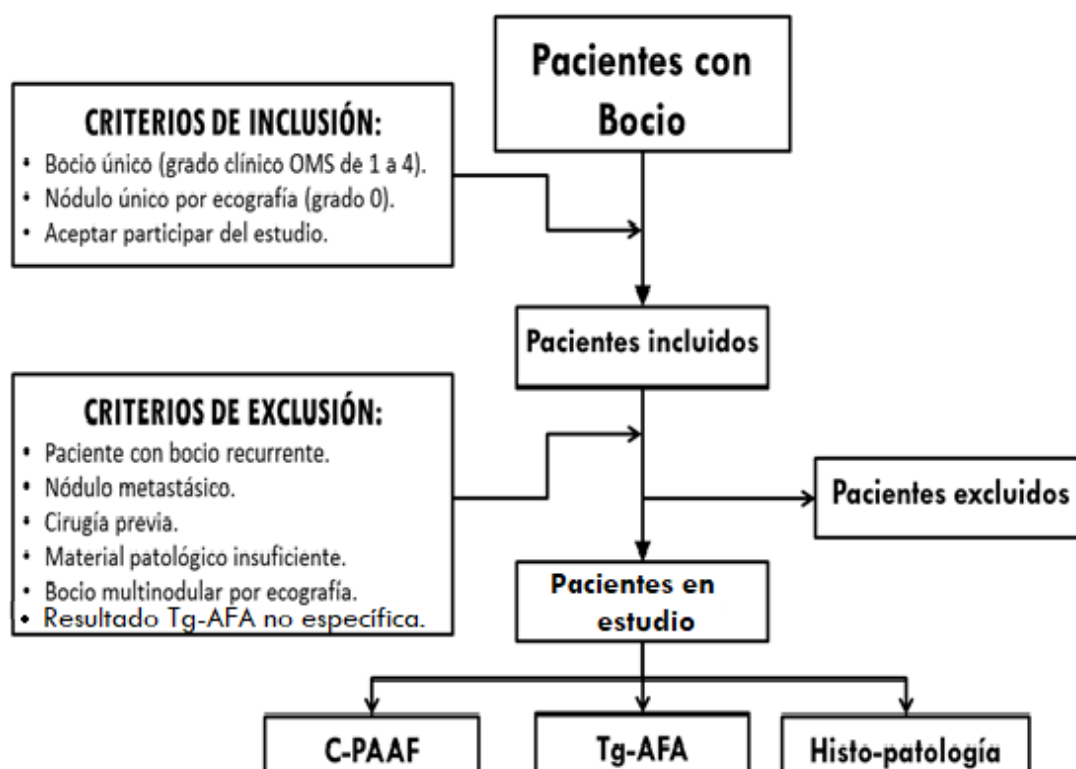
$\zeta=-0.270$

$$n = \frac{\left[1.96 * 0.479 + 0.842 \sqrt{0.479^2 - (-0.27)^2 (3 + 0.479)/4} \right]^2}{0.343 * 0.479 * (-0.270)^2}$$

n = 143 pacientes

6.2 Diseño del estudio:

El estudio es de tipo observacional, transversal analítico, y prospectivo, con diseño de pruebas diagnósticas.



C-PAAF: Citología obtenida por PAAF.

Tg-AFA: Tiroglobulina en el lavado de aguja fina

Figura 1. Diseño general del estudio. Se realizará el estudio con todos los pacientes del tamaño muestral, aplicando los criterios de inclusión en cada caso se procederá a realizar la C-PAAF, para lavar la aguja y obtener el valor de la Tg-AFA, lo más pronto posible se obtendrá la histopatología correspondiente a cada paciente

6.3 Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Indicador	Tipo y Escala
Concentración de Tg-AFA.	<p>Concentración de Tiroglobulina obtenida al lavar la aguja de aspiración⁹.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tg-AFA positivo: 1-11.5 ng/mL. • Tg-AFA negativo: ≥ 360 ng/mL 	Positivo, Negativo.	Cualitativa Nominal.
C-PAAF	<p>Citología obtenida por punción-aspiración con aguja fina⁴¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-PAAF negativa: linfadenitis reactiva (linfocitos con plasmocitos escasos y ausencia de células epiteliales) o acorde a patología indolente por otras causas. • C-PAAF positiva: acorde para cáncer de tiroides o incierto que presenta células de estirpe epitelial anómalo o con características citológicas de carcinoma papilar de tiroides. 	Positivo, negativo.	Cualitativa Nominal.
Histopatología	<p>Diagnóstico histológico, equivalente al diagnóstico definitivo, patólogo especialista con entrenamiento en citopatología de tiroides⁴².</p> <p>DIAGNÓSTICO NEGATIVO (Benignos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bocio nodular. • Adenoma folicular. • Tiroiditis de Hashimoto. • Tumor de Hürthle. <p>DIAGNÓSTICO POSITIVO (Malignos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma papilar. • Carcinoma folicular. • Carcinoma medular. • Carcinoma anaplásico. 	Positivo, negativo.	Cualitativa Nominal.

6.4 Procedimientos y técnicas:

De todos los pacientes que consulten por bocio en el hospital en 2019, se seleccionarán a quienes cumplan con los criterios requeridos y acepten participar del estudio previo consentimiento informado (ANEXO 1), se solicitarán los permisos correspondientes para la realización del estudio dentro del hospital, en el Servicio de Patología Quirúrgica.

La C-PAAF será obtenida por un radiólogo experto para tomar muestra de nódulos de tiroides mediante guía ecográfica. Cada lesión nodular se aspirará de tres a cinco veces, usando aguja de calibre 24 G, y luego hacer dos extendidos por cada aspiración.

La fijación de las muestras de extendidos será en alcohol, posteriormente serán teñidos usando hematoxilina/eosina. Las láminas se interpretarán sin verificar las características clínicas y ecográficas de los pacientes. Finalmente se utilizará el control microscópico de muestras incluidas en parafina, y coloreadas con hematoxilina-eosina, como verificación referencial diagnóstica final.

Para la medición del Tg-AFA, se tomará la misma aguja utilizada durante la realización de la PAAF y se lavará con 1 mL de solución salina normal (verificándose que esté libre de Tg cuando el calibrador marque 0 ng/mL) y posteriormente se centrifugará a 12,000 rpm durante 180 segundos, se almacenará en temperatura de -20 °C el sobrenadante hasta que se determine mediante ensayo inmunorradiométrico la concentración de la Tg-AFA.

6.5 Plan de análisis de datos:

Los datos recolectados, serán ordenados usando Excel 2016 y posterior procesamiento en el programa SPSS versión 25, y finalmente se empleará EPIDAT.

Se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la Tg-AFA y C-PAAF para la detección de nódulo tiroideo maligno, comparándolo con el diagnóstico definitivo (histopatología). La exactitud diagnóstica de Tg-AFA y C-PAAF se determinará mediante el área bajo la curva ROC.

6.6 Aspectos éticos:

Se solicitará aprobación previa para la ejecución del proyecto de investigación por parte de la autoridad competente de la UPAO y al Hospital Belén de Trujillo para utilizar sus ambientes. Se cumplirán las pautas 4, del uso del consentimiento informado y 18, sobre la confidencialidad de los datos, de la CIOMS, así mismo se seguirán las normas del manual de procedimientos para la manipulación de especímenes biológicos y de la normativa ética del Instituto Nacional de Salud (2013).

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Wong R, Farrell S, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2018; 209(2):92-98.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al., GLOBOCAN 2017 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base, International Agency for Research on Cancer, 2017.
3. Sierra M, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiology.* 2016; 44(1):S150-S157
4. Abad M, Galvez J, Astigueta J, Diaz J. Diagnostic validity of fine-needle capillary cytology in palpable tumours at the Oncology Institute of Peru. *Ecancermedicalscience.* 2018; 12: 805.
5. Kim D, Jeon S, Kim C. Usefulness of thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer before thyroidectomy. *Endocrine.* 2012; 42(2): 399-403.
6. Moon J, Kim Y, Lim J, Choi H, Cho S, Kim K, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: Large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 1061-8.
7. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): 1970-82.

8. Li Q, Nugent S, Straseski J, Cooper D, Riedel S, Askin F, et al. Thyroglobulin measurements in fine-needle aspiration cytology of lymph nodes for the detection of metastatic papillary thyroid carcinoma. *Cáncer Cytopathol.* 2013; 121(8): 440-8.
9. Marrero M, Turcios S, Sinconegui B. Tiroglobulina en el lavado de la aguja de biopsia de nódulos tiroideos. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2016; 63(3): 155-9.
10. Konca C, Yalcin M, Cerit T, Ozkan C, Kalan I, Iyidir O, et al. Lymph node fine-needle aspiration washout thyro globulin in papillary thyroid cancer: Diagnostic value and the effect of thyroglobulin antibodies. *Endocr Res.* 2016; 41(4):281-289.
11. Nguyen Q, Lee E, Huang M, Park Y, Khullar A, Plodkowski R. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015; 8(1): 30-40.
12. National Cancer Institute. A snapshot of thyroid cancer. (HTML) 2017. (accesado 10 de enero 2019). Disponible en: www.cancer.gov/researchandfunding/snapshots/thyroid.
13. Knox M. Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 2013; 88(3): 193-6.
14. Corso C, Gómez X, Sanabria A, Vega V, Domínguez L, Osorio C. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy for patients with follicular neoplasm. A cost-utility analysis. *Int J Surg.* 2014; 12(8): 837-42.
15. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients

- with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015; 26(1): e1-133.
16. Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel S, Cooper D. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018; 319(9):914-924.
 17. Wu L, Gu H, Qu X, Zheng J, Zhang W, Yin Y, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012; 81(8): 1798-1805.
 18. Sorrenti S. Thyroglobulin Measurement in the Washout of Fine Needle Aspirates for the Diagnosis of Suspicious Cervical Lymph Nodes. *CPQ Cancer*. 2019; 1(5): 1-12.
 19. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: Lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract*. 2014; 10(3): 261-8.
 20. Monchik J, De-Petris G, De-Crea C. Occult papillary carcinoma of the thyroid presenting as a cervical cyst. *Surgery*. 2017; 129(4): 429-32.
 21. Kessler A, Rappaport Y, Blank A, Marmor S, Weiss J, Graif M. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound*. 2013; 31(1): 21-5.
 22. Hall S, Irish J, Groome P, Griffiths R. Access, excess, and over diagnosis: the case for thyroid cancer. *Cancer Med*. 2014; 3(1): 154-61.

23. Nikiforov Y, Yip L, Nikiforov M. New strategies in diagnosing cancer in thyroid nodules: impact of molecular markers. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(9): 2283-8.
24. Nabhan F, Ringel M. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(2): R13-26.
25. Chmielik E, Rusinek D, Oczko M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, et al. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology.* 2018; 85(1-2):117-129.
26. Altekruse S, Das A, Cho H, Petkov V, Yu M. Do US thyroid cancer incidence rates increase with socioeconomic status among people with health insurance? An observational study using SEER population-based data. *BMJ Open.* 2015; 5(12): e009843.
27. Davies L, Welch H. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140(4): 317-22.
28. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J*
29. Machin D, Campbell M, Tan SB, Tan SH. *Sample Sizes for Clinical, Laboratory and Epidemiology Studies.* 4ta edición. Estados Unidos: John Wiley & Sons Ltd.; 2018, 396p.
30. Stack B, Ferris R, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2012; 22(5): 501-8.

31. Rosario P, De-Faria S, Bicalho L, Alves M, Borges M, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2005; 24(10): 1385-9.
32. Bournaud C, Charrié A, Nozières C, Chikh K, Lapras V, Denier M, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a simple definition of the threshold value, with emphasis on potential pitfalls of the method. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48(8): 1171-7.
33. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S. Lymph node thyroglobulin measurement in diagnosis of neck metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 62.
34. Jung J, Shin J, Han B, Ko E. Optimized cutoff value and indication for washout thyroglobulin level according to ultrasound findings in patients with well-differentiated thyroid cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(12): 2349-53.
35. Lee YH, Seo HS, Suh SI, Lee N, Kim J, Seol H, et al. Cut-off value for needle washout thyroglobulin in athyrotropic patients. *Laryngoscope.* 2010; 120(6): 1120-4.
36. Baldini E, Sorrenti S, Di Gioia C, Antonelli A, Gnessi L, Carbotta G, et al. Cervical lymph node metastases from thyroid cancer: does thyroglobulin and calcitonin measurement in fine needle aspirates improve the diagnostic value of cytology? *BMC Clin Pathol.* 2013; 13: 7.

37. Chung J, Kim E, Lim H, Son E, Yoon J, Youk J, et al. Optimal indication of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for detecting lateral metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2014; 36(6): 795-801.
38. Yap N, Maher R, Learoyd D. Any detectable thyroglobulin in lymph node biopsy washouts suggests local recurrence in differentiated thyroid cancer. *Endocrine Connections*. 2014; 3(4): 150-5.
39. Borel A, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of low levels of thyroglobulin in fine needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158(5): 691-8.
40. *Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(6): 1401-4.
41. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos R, Lee S, Mandel S, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19(11): 1167-1214.
42. Familiar C, Antón T, Moraga I, Ramos A, García C, Villanueva S. Utilidad de la Tiroglobulina en lavado de aguja del aspirado de 16 lesiones cervicales en pacientes con cáncer de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(9):495-503.
43. Rodríguez Z, Dorimain P, Falcón G, Mustelier H. Diagnóstico de los nódulos de tiroides mediante estudio citológico por punción y aspiración con aguja fina. *MEDISAN*. 2013; 17(1); 1-9.

8. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

N°	ETAPAS	TIEMPO	2019											
			E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1	Elaboración del proyecto													
2	Presentación del Proyecto													
3	Revisión bibliográfica.													
4	Reajuste y validación de instrumentos													
5	Trabajo de campo y captación de información													
6	Procesamiento de datos													
7	Análisis e interpretación de datos													
8	Elaboración del informe													
9	Presentación del informe													
10	Sustentación													

9. PRESUPUESTO

BIENES.

Código	Nombre del recurso	Cantidad	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)
2.3.1 5.12	Papel bond	1 paquete	12.00	14.00
	Cuaderno	2	5.00	10.00
	Lapiceros	12	0.50	6.00
	Folder manila	1 paquete	5.00	5.00
SUBTOTAL				35.00

SERVICIOS

Código	Nombre del recurso	Tiempo de uso	Costo mensual (S/)	Costo total (S/)
2.3.21.21	Transporte	6 meses	120.00	720.00
2.3.15.1	Copias e impresiones	6 meses	10.00	60.00
2.3.22.21	Telefonía móvil	6 meses	50.00	300.00
Subtotal				1080.00

INSUMOS Y MATERIALES DE LABORATORIO

Código	Nombre del recurso	Cantidad	Costo total (S/.)
2.3.18.2	Material, Insumos, Instrumental y Accesorios de laboratorio.		
	Alcohol 70°.	1 Litro.	10.00
	Algodón.	300 gramos.	10.00
	Láminas portaobjetos.	100 Unidades.	50.00
	Solución salina 0.9% (100mL)	100 Unidades.	100.00
	Guantes limpios.	100 Unidades.	50.00
	Guantes estériles.	100 Unidades	60
	Autoanalizador modular Analytics E-170 Roche Diagnostics	1 Unidades	--
	Solución yodo 10%.	380 mL	10.00
	Gasas 10 x10 cm	100 paquetes	400

	Esparadrapo de papel 7,5 x 2,5 cm	10 Unidades	25.00
	Jeringas 1 cc	100 unidades	5.00
	Jeringa 10 cc	100 Unidades	10.00
	Aguja 24G	100 Unidades	10.00
	Tubos de ensayo	10 Unidades	50.00
	Reactivo Tiroglobulina AccuBind	5 ml	400
Subtotal			1190.00

Presupuesto total: S/. 2270 soles

FINANCIACIÓN: Recursos propios.

ANEXO 1

HOJA INFORMATIVA

Título: Efectividad de la Tiroglobulina en lavado de aguja de aspiración en el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos

Autora: Elva Luján

DNI: _____.

Objetivo principal del estudio: Evaluar la efectividad de la Tiroglobulina en lavado de aguja de aspiración en el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos.

Estimado participante: Para efectos de la investigación se le realizará una punción diagnóstica a nivel de la glándula tiroides, insertando una aguja calibre 24G, la cual es realizada por un radiólogo experto en la materia, posteriormente el material recolectado será interpretado por un especialista en patología.

RECUERDE:

1. Su participación no conlleva riesgos personales., caso contrario el personal investigador corre con todos los pormenores.
2. No recibirá ninguna compensación económica por participar.
3. Su identidad será protegida mediante un código asignado desde el momento de la recolección de la muestra y los resultados serán de uso exclusivo para la investigación.
4. La decisión de participar en el presente estudio es totalmente voluntaria y es libre de retirarse sin previa explicación de los motivos.
5. Le será brindada cualquier información al respecto de la investigación.

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo:

Identificado (a) con DNI N°:

He leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado (a) y entiendo el bajo riesgo que conlleva y que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, pero se me explicó acerca de la protección de datos. Por lo tanto, convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta acta de consentimiento informado.

Firma del participante

Fecha:

Firma del Investigador

ANEXO 2

HOJA INFORMATIVA

**Título: Efectividad de la Tiroglobulina en lavado de aguja de aspiración
en el diagnóstico diferencial de nódulos tiroideos**

Edad	____ años
Sexo	Hombre Mujer
Concentración de Tg-AFA. _____	Positivo () Negativo ()
C-PAAF	Positivo () Negativo ()
Histopatología	Positivo () Negativo ()
Benignos <ul style="list-style-type: none"> • Bocio nodular. () • Adenoma folicular. () • Tiroiditis de Hashimoto () • Tumor de Hürthle () 	Malignos <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma papilar. () • Carcinoma folicular. () • Carcinoma medular. () • Carcinoma anaplásico. ()